



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: EVALUACIÓN DE LOS USOS DE LA  
FINASTERIDA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y SUS  
EVIDENCIAS CIENTÍFICAS**

Autores:

Marta Gómez Márquez de Prado (DNI: 50906310L)

Ignacio Hernando Pato (DNI: 51500797W)

Tutora: Ana María Cosín

Convocatoria: Junio 2015

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Finasteride is a selective 5- $\alpha$  reductase inhibitor. This enzyme transforms testosterone into DHT, which, when increased, causes Benign Prostate Hiperplasia and androgenética alopecia.

### **Objectives**

Reflecting how just one active ingredient can be used in two different therapeutic indications as well as look over the researches which set out the use of this molecule to non-included in the FDA treatments.

### **Materials and Methods**

Review of numerous articles contained in scientific databases such as Pubmed®, Micromedex® or AEMPS

### **Results and Discussion**

The use of Finasteride 5mg was proved as an effective treatment against HBP. In addition, Finasteride was shown to be also effective in androgenetic alopecia treatment. Finally, there were not conclusive findings relating this molecule with hirsutism but evidence was found to conclude Finasterida could be preventive for Prostate Cancer decreasing its incidence.

### **Conclusions**

The same active ingredient can be used in two different pathologies treatment.

There is no evidence to show Finasteride can treat hirsutism.

Some researches have concluded Finasteride could be an effective therapy in Prostate Cancer prevention, although this molecule could exacerbate this cancer gravity.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La Finasterida es un inhibidor selectivo de la 5 $\alpha$ -reductasa encargada de la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), cuyo aumento produce hiperplasia benigna de próstata (HBP) y alopecia androgenética.

### **Objetivos**

Reflejar la posible utilización de un mismo principio activo para dos indicaciones terapéuticas diferentes, así como revisar los estudios que pretenden plantear el uso de esta molécula con alguna indicación no registrada en sus fichas técnicas.

### **Material y métodos**

Revisión de numerosos artículos contenidos en las bases de datos AEMPS, Micromedex® y Pubmed®.

### **Resultados y discusión**

Se demostró el uso de Finasterida 5mg como tratamiento eficaz para el tratamiento de HBP. Además, se probó también el uso de Finasterida 1 mg en el tratamiento de la alopecia androgenética. Por último, no se obtuvieron conclusiones suficientes para afirmar que esta molécula podría tratar el hirsutismo, pero sí que podría reducir la incidencia de cáncer de próstata.

### **Conclusiones**

Un mismo principio activo puede tratar dos patologías diferentes con el simple cambio de su posología.

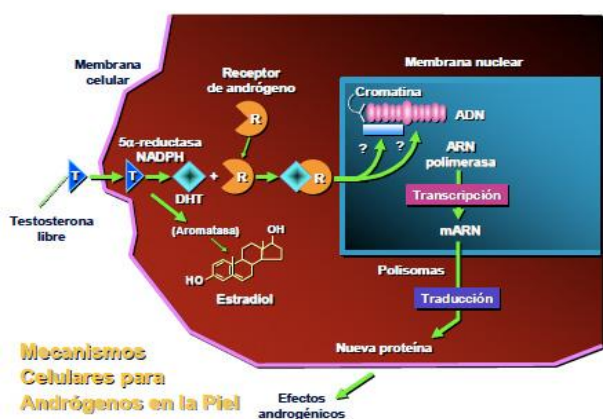
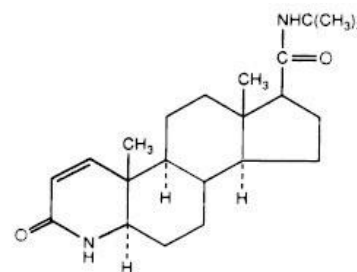
No existen evidencias que demuestren el tratamiento del hirsutismo con finasterida, pero sí que lo hacen como prevención en el tratamiento de cáncer de próstata aunque esta molécula pudiese agravar la patología si se produjese.

## INTRODUCCIÓN

Son varias las causas implicadas en este el estudio de la finasterida. Sin embargo, su extendido mal uso para tratar la alopecia androgenética en dosis superiores a la indicada debido a su alto precio, fue el desencadenante que incitó definitivamente a realizar la siguiente revisión. De esta forma, durante la estancia en la Oficina de Farmacia, y más concretamente gracias a la práctica de la Atención Farmacéutica llevada a cabo durante cada dispensación, se observó el mal uso de la finasterida en el tratamiento de la alopecia androgenética. De esta forma, el comprimido de 5mg era fraccionado de forma poco ortodoxa con el objetivo de acceder a la dosis indicada (1mg), con los consecuentes problemas que podrían subyacer. Se supo, tras realizar una pequeña entrevista verbal a algunos de los pacientes, que tal circunstancia se debía a la diferencia de precio entre uno y otro tratamiento. Sorprendidos por tal contraste económico, se decidió dotar a la finasterida del protagonismo del estudio.

La molécula de finasterida es un compuesto químico de estructura esteroídica, con un peso molecular de 372,55 gramos y una solubilidad elevada en cloroformo, baja en disolventes alcohólicos y prácticamente nula en agua. Su punto de fusión se halla en torno a los 250 °C.

Se ha demostrado in vitro e in vivo que finasterida es un inhibidor específico de la 5 $\alpha$ -reductasa de tipo II y que no posee afinidad por los receptores de los andrógenos. Esta molécula forma lentamente un complejo enzimático estable con dicha enzima. El recambio de este complejo es sumamente lento ( $t_{1/2} \sim 30$  días). Tal inhibición bloquea la conversión periférica de la testosterona en el andrógeno dihidrotestosterona (DHT), produciendo una disminución significativa de las concentraciones de DHT a nivel plasmático y tisular. <sup>(1) (2)</sup>



Como se aprecia en el esquema, la disminución de los niveles de DHT, da lugar a una consecuente disminución de los efectos de la misma, responsable de algunas patologías que se expondrán en el desarrollo de esta revisión.

## **Concentración plasmática y vida media**

Para conocer los niveles de fármaco en el organismo se llevaron a cabo dos estudios con el objetivo de evaluar los picos de concentración alcanzados por la finasterida en dosis de 5mg<sup>(1)</sup> y 1 mg<sup>(2)</sup>. En el estudio de la primera, pudo observarse que dicho pico de concentración era de 46,2 +/-8,7 nanogramos/mL y 48,4 +/-14,7 tras la administración de dosis múltiples del fármaco en pacientes de entre 45 y 60 años<sup>(1)</sup>. Por otro lado, en pacientes sanos y jóvenes tratados con una sola dosis de finasterida 1mg, la concentración alcanzada fue de 9,2 +/-2,6 nanogramos/mL.<sup>(2)</sup> Se apreció de esta forma una significativa y casi proporcional diferencia entre ambas posologías.

Por otra parte, tras la administración de múltiples dosis de finasterida 5 mg., el tiempo necesario para alcanzar dicha concentración máxima era de 1,8 +/- 0,6 horas. En el caso de administraciones de finasterida 1 mg, se precisó de 1,3 +/- 0,5 horas para alcanzarla.

## **Absorción**

Su biodisponibilidad oscila entre un 63% (rango de 34%-108%) en el caso de la dosis de 5mg<sup>(1)</sup> y un 65% (rango de 26%-170%) en el caso de que tal dosis fuese de 1 mg<sup>(2)</sup>.

Por otro lado, la presencia de alimentos no limita o interfiere en la biodisponibilidad del principio activo<sup>(1)(2)</sup>, pero sí ralentiza su absorción a nivel del tracto gastrointestinal. Para demostrarlo se llevó a cabo un estudio en el que pudo observarse que tanto el tiempo para alcanzar el pico de concentración plasmática como el propio valor de la misma, disminuían cuando se comparaba una administración en ayunas con una administración tras una comida.<sup>(3)(4)</sup>

## **Distribución**

En lo referente a su distribución, una vez absorbido, el 90% se une a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de 76L (en un rango comprendido entre los 44L y los 96L)<sup>(1)(2)</sup>.

## **Metabolismo**

Su metabolización, de la cual se encarga el hígado mediante su variante citocrómica CYP3A4, da como productos metabólicos un análogo de la finasterida monohidroxilado

y un ácido monocarboxílico. Ninguno de los dos alcanza el 20% de la capacidad inhibidora de la 5 $\alpha$ -reductasa que la molécula de la finasterida posee por sí misma. <sup>(1) (2)</sup>

## **Eliminación**

Tanto el hígado como los riñones participan de forma activa en la eliminación de la molécula. Así, se observó una eliminación fecal de la finasterida y sus metabolitos de un 57% (en un rango oscilante entre el 51% y el 64%). Por otro lado, a nivel renal y por ende a través de la orina, se observó una tasa de eliminación del 39% (en un rango comprendido entre el 32% y el 46%).

La aclaramiento total fue de 165 ml/min (en un rango de entre 70 y 279 ml/min), según un estudio realizado en 15 varones sanos, a los que se les administro la molécula vía IV.

La semivida de eliminación varía notablemente dependiendo de la dosis de finasterida administrada. De esta manera, cuando se trata con una dosis de 1mg administrada por vía oral, la semivida fue de 4,5 $\pm$ 1,6 horas<sup>(2)</sup>. Sin embargo, en pacientes tratados de forma oral con finasterida 5mg, la semivida de eliminación fue de 6  $\pm$ 1,5 horas en pacientes cuya edad estaba comprendida entre los 45 y los 60 años (n=12), y de 8,2  $\pm$ 2,5 horas en pacientes mayores de 70 años (n=12). <sup>(1)</sup>

## **Efectos adversos**

Algunos efectos adversos han sido detectados tras la administración de ambas dosis.

- A nivel metabólico, es causante de ginecomastia en el 2,2% de los pacientes tratados con finasterida 5mg (n=768). <sup>(1)</sup>
- Algunas reacciones de hipersensibilidad, tales como urticaria, prurito, e hinchazón de labios y rostro fueron advertidos en el estudio postcomercialización del fármaco. <sup>(1)</sup>
- A nivel neurológico, los pacientes mostraron astenia (5,3% de incidencia), cansancio (7,4%), cefaleas (2%), somnolencia (1,7%) y depresión, dedicándosele a este efecto adverso un nuevo estudio de expuestos y no expuestos a finasterida 1mg donde los primeros presentaron una tendencia suicida muy superior (44%) a la mostrada por los no expuestos (3%). <sup>(5)</sup>

- A nivel reproductivo, son varios los parámetros a valorar:
  - Entre un 1,5% y un 7,2% de los pacientes tratados con finasterida 5 mg desarrollaron eyaculación anormal. <sup>(1)</sup> Cuando eran tratados con finasterida 1mg, la incidencia era de un 1,8%. <sup>(2)</sup>
  - Se apreció una incidencia de disfunción eréctil comprendida, con finasterida 5mg, entre el 5,1% y el 18,5% <sup>(1)</sup> Cuando eran tratados con finasterida 1mg, la incidencia disminuía hasta un 1,3%. <sup>(2)</sup>
  - La libido se veía reducida, incluyendo ambas dosis, entre un 1,8 y un 10%. <sup>(1)(2)</sup>

## **Teratogenicidad**

Existe evidencia científica importante sobre el riesgo fetal derivado del uso de finasterida por parte de la madre. Así, el fármaco está contraindicado en mujeres embarazadas. La molécula atraviesa la placenta, con lo que se engloba dentro de la categoría X de clasificación de teratogenicidad de medicamentos.

Se comprobó también, mediante un estudio en fetos de rata, que la finasterida poseía un efecto por el cual los machos nacieron con un decrecimiento prostático, un peso de la vesícula seminal menor y su fertilidad disminuida, cuando la finasterida se administraba en un periodo comprendido entre los días 16 y 17 de la gestación. Sin embargo, si la administración se hacía fuera de dicho periodo, no se producían tales anomalías. <sup>(6)</sup>

## **Interacciones**

En primer lugar, la finasterida interacciona con el hipérico o “Hierba de San Juan” quien disminuye la exposición plasmática de esta molécula e incrementa su metabolismo y aclaramiento dada la probable inducción de su metabolismo mediante el CYP3A4. Así, la administración concomitante de ambos productos requeriría de un ajuste de la dosis de este principio activo con el objetivo de alcanzar el mismo efecto terapéutico <sup>(6)</sup>.

Por otro lado, la administración de finasterida 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática ha demostrado reducir los valores del antígeno prostático específico (PSA) hasta en un 50% de su valor habitual. Este antígeno se utiliza como un marcador antitumoral identificativo del cáncer maligno de próstata. Por este motivo, cuando se comienza un tratamiento con este medicamento, es recomendable doblar los niveles de PSA. <sup>(1)</sup>

## **OBJETIVOS**

El objetivo de esta revisión bibliográfica es reflejar cómo una diferencia en la posología de dosificación de un principio activo puede suponer la utilización del mismo en el tratamiento de dos patologías completamente diferentes.

Además, se pretende revisar los estudios que plantean el uso de esta molécula con alguna indicación no registrada en sus fichas técnicas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La metodología mediante la cual se desarrolla el estudio acerca del uso terapéutico de la finasterida en la práctica clínica consiste en una revisión bibliográfica de diferentes bases de datos científicas. Así, se expone un estudio descriptivo en el cual las principales fuentes bibliográficas utilizadas han sido la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), así como las bases de datos científicos Micromedex® y Pubmed®. Todas ellas han permitido la extracción de la información sobre las fichas técnicas, las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y otras propiedades de interés, así como la obtención de artículos que tratan de demostrar el potencial uso de este fármaco con algunas indicaciones terapéuticas diferentes a las incluidas en la actualidad en sus fichas técnicas.

El acceso a Micromedex® y Pubmed, por ser restringido al público, se llevó a cabo mediante la infraestructura tecnológica y bibliográfica del hospital Gómez Ulla de Madrid, mediante cuyo servicio de farmacia hospitalaria se accedió a algunos de los artículos necesarios.

En primer lugar y como base de la revisión bibliográfica, se escogió información de Micromedex®. La amplia extensión de la información obtenida llevó a la selección de algunos de los parámetros que fueron considerados como imprescindibles y necesarios para el estudio de la molécula, algunos de los cuales fueron su farmacología, metabolismo, farmacocinética y farmacodinamia, uso terapéutico, interacciones, teratogenicidad y efectos adversos.

En cuanto al uso terapéutico, la búsqueda se centró en los usos terapéuticos habituales y aprobados por la FDA. Para dicha labor, se precisó el acceso a la base de datos de la



AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). En ésta, se pudo apreciar la coexistencia de dos fichas técnicas diferentes para el mismo principio activo. Así, a pesar de que ambas compartían información sobre las características intrínsecas a la molécula, la principal diferencia radicaba en los estudios mediante los cuales el fabricante demostró la aplicación de la finasterida para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata por un lado, y el de la alopecia androgenética por otro.

Para verificar el potencial uso de la molécula como tratamiento preventivo del cáncer de próstata y el hirsutismo, se buscó en PudMed®. Esta búsqueda fue llevada a cabo mediante la constante utilización del criterio MeSH (Librería Médica Nacional de EEUU) que contiene 21 millones de artículos relacionados con la clínica y tratamiento de muchas patologías. Tras la obtención de 1739 artículos, se acotó mediante la exclusiva focalización en algunos parámetros tales como la farmacología, uso terapéutico, economía o uso diagnóstico y potenciales efectos adversos. Se introdujo un nuevo filtro en la búsqueda mediante la selección de estudios realizados en humanos en los últimos cinco años.

Para la primera aplicación no recogida en la FDA, la prevención del carcinoma prostático, se introdujo en el “gadget” de búsqueda “cáncer”, también en Pubmed®. Se encontraron numerosos artículos<sup>(14)(15)(16)</sup> dos de los cuales fueron los utilizados en la revisión de esta patología.<sup>(14)(15)</sup>

Por último se centró la búsqueda en el hirsutismo, sobre el que se seleccionaron tres artículos por contener información relevante en lo que a esta patología se refiere.<sup>(17)(18)</sup>  
(19)

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

A continuación se van a describir las distintas aplicaciones terapéuticas de la finasterida, que variarán según estén o no recogidas en su ficha técnica, así como los estudios que las respaldan.

## **Finasterida 5mg**

Comercializada bajo los nombres comerciales de Proscar® o Propecia® entre otros y actualmente también como genérico, la finasterida en su dosis de 5mg se utiliza, tal y como describe su ficha técnica, para el tratamiento de la Hiperplasia Benigna Prostática (HBP).

### **Forma farmacéutica**

Comprimido recubierto con película que contiene 5mg del mencionado principio activo, así como una serie de excipientes dentro de los cuales cabe destacar la lactosa monohidrato, en una cantidad de 91,45mg.

### **Indicaciones terapéuticas**

Finasterida está indicada en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) sintomática en varones con aumento de tamaño de la próstata con objeto de producir una regresión del tamaño de la próstata, mejorar los síntomas, reducir el riesgo de retención urinaria aguda (mejorando el flujo) y reducir la necesidad de cirugía, incluidas la resección transuretral de la próstata y la prostatectomía.

### **Mecanismo de acción**

El desarrollo y crecimiento de la próstata, y así como la HBP, dependen de la dihidrotestosterona (DHT). Su precursor, la testosterona, secretada por los testículos y las glándulas suprarrenales, es convertida en DHT por la 5 $\alpha$ -reductasa de tipo II en la próstata, donde más tarde se une de forma preferente a los núcleos celulares de esos tejidos. La finasterida es un compuesto sintético inhibidor específico de este enzima, que, con una única dosis de 5 mg causa una reducción rápida de la concentración sérica de DHT, observándose un efecto máximo después de 8 horas.

### **Eficacia clínica y seguridad**

Los estudios epidemiológicos indican que el aumento de tamaño de la próstata triplica el riesgo de padecer retención urinaria aguda o de tener que someterse a cirugía prostática. Asimismo, la probabilidad de que aparezcan síntomas urinarios moderados o graves o una disminución del flujo urinario es 3 veces mayor en los varones con próstata agrandada que en los que tienen próstatas más pequeñas.

Los datos obtenidos en los estudios descritos a continuación, que demuestran una reducción del riesgo de retención urinaria aguda y de cirugía, mejoría de los síntomas relacionados con la HBP, aumento del flujo urinario máximo y disminución del volumen de la próstata, muestran que finasterida invierte la progresión de la HBP en los varones con aumento del tamaño de la próstata.

### **Estudio PLESS**

Se evaluó finasterida en el PLESS, un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 4 años de duración. En este estudio se valoró el efecto del tratamiento con 5 mg/día de finasterida sobre los síntomas de HBP y los episodios urológicos relacionados con la HBP o retención urinaria aguda que exigiera sondaje. Se distribuyó en el estudio a 3.040 pacientes de forma aleatoria (1.524 a finasterida, 1.516 al placebo) de edades comprendidas entre 45 y 78 años con síntomas moderados o graves de HBP y con un crecimiento de la próstata demostrado mediante tacto rectal, de los que 3.016 pacientes fueron evaluables con respecto a la eficacia. Completaron los 4 años del estudio 1.883 sujetos (1.000 en el grupo de finasterida y 883 en el de placebo). También se evaluaron el flujo urinario máximo y el volumen de la próstata. El tratamiento con finasterida redujo el riesgo de todos los episodios urológicos en un 51% y también se acompañó de una regresión importante y sostenida del volumen de la próstata, así como de un aumento sostenido del flujo urinario máximo y una mejoría de los síntomas.

### **Efecto sobre la retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía**

En el estudio PLESS de 4 años se requirió cirugía o se produjo retención urinaria aguda que precisó sondaje en el 13,2% de los pacientes que tomaron placebo, en comparación con el 6,6% de los que recibieron 5 mg de finasterida, lo que representa una reducción del 51 % del riesgo de cirugía o retención urinaria aguda a lo largo de 4 años. Con 5 mg de finasterida se redujo el riesgo de cirugía en un 55% (10,1% de personas tratadas con placebo la necesitaron frente al 4,6% de los tratados con finasterida), y el de retención urinaria aguda en un 57% (6,6% de los tratados con placebo frente al 2,8% de los que lo fueron con finasterida). La reducción del riesgo era evidente entre los grupos de tratamiento en la primera evaluación (4 meses), y se mantuvo a lo largo de los 4 años del estudio. En la tabla siguiente se muestran la frecuencia de aparición y la reducción del riesgo de los episodios urológicos durante el estudio. <sup>(1) (11) (12)</sup>

<p>Tabla 1</p> <p>TASAS DE EPISODIOS UROLÓGICOS Y REDUCCIÓN DEL RIESGO CON FINASTERIDA A LO LARGO DE 4 AÑOS</p>			
Episodios urológicos	Porcentaje de Pacientes		Reducción del riesgo
	Placebo (n = 1503)	Finasterida 5 mg (n = 1513)	
Cirugía o retención urinaria aguda	13,2%	6,6%	51%*
Cirugía†	10,1%	4,6%	55%*
TURP	8,3%	4,2%	49%*
Retención urinaria aguda	6,6%	2,8%	57%*

† Cirugía relacionada con la HBP

\* p<0,001

### Efecto sobre la puntuación de síntomas

En el estudio PLESS de 4 años de duración anteriormente citado, los pacientes tenían síntomas moderados o graves en la situación basal (media aproximada de 15 puntos en una escala de 0 a 34 puntos). En los pacientes que siguieron en tratamiento durante los 4 años del estudio, finasterida mejoró la puntuación de los síntomas en 3,3 puntos, frente a 1,3 puntos en el grupo de placebo (p <0,001). En los pacientes tratados con finasterida se demostró una mejoría de la puntuación de los síntomas al año, que se mantenía a los 4 años. Las puntuaciones de los síntomas mejoraron en los pacientes tratados con placebo en el primer año, pero empeoraron posteriormente. Los pacientes con síntomas moderados o graves en la situación basal solían experimentar la mayor mejoría de la puntuación de los síntomas. <sup>(8)</sup>

### Efecto sobre el flujo urinario máximo

En el estudio PLESS de 4 años de duración se produjo una clara separación entre los grupos de tratamiento con respecto al flujo urinario máximo en favor de finasterida a los 4 meses, y se mantuvo durante la totalidad del estudio. El flujo urinario máximo medio en la situación basal fue de 11 ml/seg., aproximadamente, en los dos grupos de tratamiento. En los pacientes que permanecieron en tratamiento durante todo el estudio y que tenían datos del flujo urinario evaluables, finasterida aumentó el flujo urinario máximo en 1,9 ml/seg., frente a 0,2 ml/seg. en el grupo de placebo. <sup>(9)</sup>

### Efecto sobre el volumen de la próstata

En el estudio PLESS de 4 años de duración se valoró anualmente el volumen de la próstata en un subgrupo de pacientes (n = 284) mediante resonancia magnética. En los pacientes tratados con finasterida se redujo el volumen de la próstata en comparación con el basal y con placebo a lo largo de los 4 años del estudio. Dentro del subgrupo de pacientes sometidos a resonancia magnética que permanecieron en tratamiento durante

la totalidad del estudio, finasterida disminuyó en un 17,9% el volumen de la próstata (desde 55,9 cm<sup>3</sup> en la situación basal a 45,8 cm<sup>3</sup> a los 4 años), en comparación con el aumento del 14,1% (desde 51,3 a 58,5 cm<sup>3</sup>) observado en el grupo de placebo (p <0,001).

## **Finasterida 1mg**

Bajo los nombres comerciales de Celganol®, Alocaire® o Propecia® entre otros, está indicada para el tratamiento de la calvicie androgenética o masculina en hombres. Aumenta el crecimiento del cabello y previene una posterior pérdida del mismo.

### **Forma farmacéutica**

Se trata de un comprimido recubierto con película que contiene 1mg del principio activo finasterida y un excipiente con efecto conocido llamado lactosa monohidrato 95,99 mg.

### **Indicaciones terapéuticas**

Recogidas dentro de su ficha técnica, es utilizado para las primeras fases de alopecia androgenética en hombres de entre 18 y 41 años de edad.

### **Mecanismo de acción**

La finasterida es un 4-azasteroide que inhibe la 5 $\alpha$ -reductasa humana tipo 2 (presente en los folículos pilosos) 100 veces más selectiva que la 5 $\alpha$ -reductasa humana tipo 1 y bloquea la conversión periférica de la testosterona en el andrógeno dihidrotestosterona (DHT). En los hombres con calvicie de patrón masculino, el cuero cabelludo calvo contiene folículos pilosos miniaturizados y cantidades mayores de DHT. Finasterida inhibe un proceso responsable de la miniaturización de los folículos del cuero cabelludo, que puede originar la inversión del proceso de la calvicie.

### **Eficacia clínica y seguridad**

Se demostró la eficacia de finasterida en tres estudios clínicos, dos de los cuales sobre el crecimiento del pelo en la coronilla y uno sobre el crecimiento del pelo en la zona frontal/media.

Los estudios se realizaron a un total de 1.879 hombres de entre 18 y 41 años con pérdida de pelo de leve a moderada, pero no completa. En estos estudios, se evaluó el

crecimiento del pelo mediante la utilización de cuatro parámetros distintos, incluyendo recuento de pelo, evaluación de fotografías de la cabeza por un grupo de expertos en dermatología, evaluación del investigador y autoevaluación del paciente.

En los dos estudios en hombres con pérdida de pelo de la coronilla, el tratamiento con finasterida se prolongó 5 años, observándose durante este periodo de tiempo una mejoría que comenzó a los 3-6 meses del inicio del tratamiento en comparación con el valor basal y con el placebo. Mientras que en los hombres tratados con finasterida los parámetros que indicaban la máxima mejoría del pelo, en comparación con el valor basal, se observaron generalmente hacia 1-2 años disminuyendo gradualmente a partir de entonces (p. ej. el recuento de pelo en un área representativa de  $5,1\text{cm}^2$ , aumentó en 88 pelos respecto al valor inicial a los 2 años, y en 38 pelos con respecto al valor inicial a los 5 años), la pérdida de pelo en el grupo placebo empeoró progresivamente en comparación con el valor basal (disminución de 58 pelos a los 2 años y de 239 a los 5 años). De este modo, aunque la mejoría comparada con el valor inicial en los hombres tratados con finasterida no aumentó después de los 2 años, la diferencia entre los grupos de tratamiento continuó incrementándose durante el periodo completo de los 5 años del estudio.

El tratamiento con finasterida durante 5 años dio como resultado una estabilización en la pérdida de pelo en el 90% de los hombres según la evaluación fotográfica y del 93% de acuerdo a la evaluación del investigador. Además, se observó un aumento del crecimiento del pelo en el 65 % de los hombres tratados con finasterida según la medida del recuento de pelo, en el 48% de acuerdo a la evaluación fotográfica y en el 77% según la evaluación del investigador. Además, la autoevaluación del paciente mostró un incremento significativo en la cantidad de pelo, disminución de la pérdida de pelo, y mejoría en el aspecto del pelo después de 5 años de tratamiento con finasterida (ver la tabla posterior).

Por el contrario, en el grupo de placebo se observó una pérdida gradual durante todo el periodo del estudio en el 100% de los hombres según la medida del recuento de pelo, en el 75% de acuerdo a la evaluación fotográfica y en el 38 % según la evaluación del investigador.

	1 año		2 años		5 años	
	Finasterida	Placebo	Finasterida	Placebo	Finasterida	Placebo
Recuento de pelo	(N=679) 86%	(N=672) 42%	(N=433) 83%	(N=47) 28%	(N=219) 65%	(N=15) 0%
Evaluación fotográfica global	(N=720) 48%	(N=709) 7%	(N=508) 66%	(N=55) 7%	(N=279) 48%	(N=16) 6%
Evaluación del investigador	(N=748) 65%	(N=747) 37%	(N=535) 80%	(N=60) 47%	(N=271) 77%	(N=13) 15%
Autoevaluación del paciente	(N=750) 39%	(N=747) 22%	(N=535) 51%	(N=60) 25%	(N=284) 63%	(N=15) 20%

En el siguiente estudio realizado en hombres con pérdida de pelo en el área frontal/media durante un periodo de 12 meses, el recuento de pelos se obtuvo en un área representativa de 1 cm<sup>2</sup> (aproximadamente 1/5 parte del tamaño del área muestreada en los estudios realizados en la coronilla). Los recuentos de pelos, ajustados al área de 5,1 cm<sup>2</sup>, aumentaron a 49 pelos (5%) en comparación con el valor inicial y a 59 pelos (6%) frente al placebo. Este estudio también demostró mejorías significativas en cuanto a la autoevaluación del paciente, evaluación del investigador y evaluaciones fotográficas de la cabeza por el grupo de expertos en dermatología.

Posteriormente, se realizaron dos nuevos estudios para comprobar si una mayor dosis era proporcionalmente más eficaz. La duración fue de 12 y 24 semanas, mostrando finalmente que una dosis 5 veces superior a la recomendada (finasterida 5 mg al día), producía un descenso medio en el volumen de eyaculación de aproximadamente 0,5 mL (-25%) frente al placebo. Esta disminución fue reversible tras la interrupción del tratamiento.

En un último estudio para comprobar si había disminución de la fertilidad con la dosis de 1mg al día, que se prolongó durante 48 semanas, la administración de finasterida 1 mg/ día produjo un descenso medio en el volumen de eyaculación de 0,3 mL (-11%) en

comparación con el descenso del 0,2 mL (-8%) del placebo. Los efectos sobre el recuento, movilidad o morfología del espermatozoides fueron menos significativos.

No se dispone de datos a largo plazo ni ha sido posible realizar estudios clínicos que establezcan directamente los posibles efectos negativos sobre la fertilidad. Sin embargo, tales efectos se consideran poco probables.<sup>(9)</sup>

### **Estudios en mujeres**

Tras el descubrimiento de las evidencias que probaban su potencial uso como medicamento anti-caída en varones, se procedió al estudio a cerca de la existencia de eficacia del mismo tratamiento en mujeres demostrándose la falta de la misma en mujeres post-menopáusicas con alopecia androgenética que fueron tratadas con 1 mg de finasterida en un estudio controlado con placebo de 12 meses de duración (n=137).

Estas mujeres no mostraron ninguna mejoría ni en el recuento de pelo, ni en la autoevaluación del paciente, ni en la evaluación del investigador, ni en la valoración de fotografías estandarizadas, en comparación con el grupo de placebo.<sup>(9)</sup>

### **Uso fuera de ficha técnica**

Por último, es importante hablar de los usos terapéuticos no aprobados por la FDA, ya que el médico prescriptor podría hacer un uso compasivo del principio activo, recetándolo fuera de ficha técnica (uso “off label” o “fuera de etiqueta”) en condiciones diferentes a las autorizadas, ya sea para un grupo de edad distinto al indicado, patologías, dosis o formas de administración diferentes a las reflejadas de forma oficial en el prospecto. El uso fuera de indicación es común en la práctica hospitalaria. Este método para la prescripción de medicamentos debe ir siempre acompañado de la cumplimentación de un consentimiento del paciente junto con información sobre los riesgos de esta terapia, siempre bajo la responsabilidad del médico prescriptor.<sup>(10)</sup>



## **Prevención de cáncer de próstata**

En la actualidad, el riesgo de detectar cáncer en un varón en EE.UU es del 16,5% (hubo 241.740 casos de cáncer de próstata en el 2012). Se sabe que el momento y la magnitud de la detección son vitales para la reducción de hasta un 40% de la incidencia de la patología. Desafortunadamente, los tratamientos para el cáncer de próstata convencionales (radioterapia y cirugía) se asocian con un riesgo sustancial de efectos secundarios, incluyendo problemas sexuales, urinarios, intestinales y otro tipo de complicaciones que pueden afectar a la calidad de vida. En vista de tales problemas, se realizó un estudio para determinar si la finasterida puede reducir la prevalencia de cáncer de próstata entre hombres sanos durante un período de estudio de siete años. En tal estudio, se asignó aleatoriamente a 18.882 hombres de 55 años o más edad, con un tacto rectal normal y un antígeno específico de la próstata (PSA) con unos niveles de 3,0 ng/mililitro. Para la realización de este estudio, se matricularon 24.482 hombres y de ellos sólo 18.882 fueron sometidos a la aleatorización.

Variable	Finasteride Group	Placebo Group
	no. (%)	
Randomized	9423	9459
Ineligible because of previous prostate cancer	0	2
Did not complete study because of early termination of study	1286	1299
Unaffected by early termination of study	8137	8158
Died	573 (7.0)	550 (6.7)
Declined end-of-study biopsy	2065 (25.4)	1862 (22.8)
Lost to follow-up	652 (8.0)	604 (7.4)
Prostate-cancer status known*	4847 (59.6)	5142 (63.0)
Included in analyses†	4368	4692
Diagnosis of prostate cancer	803	1147
Biopsy performed for cause or other procedure‡	1639	1934
Positive for cancer	435	571
End-of-study biopsy§	3652	3820
Positive for cancer	368	576
Excluded from analyses¶	479	450
Positive for cancer	75	99

\* P<0.001 for the difference between groups.

† Because 926 men in the finasteride group and 1067 men in the placebo group had a negative result on a biopsy performed for cause and underwent an end-of-study biopsy, the sum of the subtotals does not equal the total number in the analysis. P<0.001 for the comparison between groups in the rate of prostate cancer.

‡ Data are the numbers of men in whom a biopsy was performed for cause either during the study or at the end of the study and men who underwent another procedure such as transurethral resection of the prostate during the course of the trial. P=0.05 for the comparison between groups in the rate of prostate cancer.

§ End-of-study biopsies performed for cause are excluded. P<0.001 for the comparison between groups in the rate of prostate cancer.

¶ Data are the numbers of men who were excluded because the review of their data is in process (64 men) or because their end-of-study biopsy was performed more than 7 years and 90 days after randomization (865 men). P=0.01 for the comparison between groups in the rate of prostate cancer.

Quince meses antes de la finalización, el comité de datos y control recomendó la terminación anticipada del estudio porque ya se habían cumplido los objetivos y en el momento del análisis de los datos, sólo el 81.3% de los hombres habían completado los siete años de estudio.

De los 9.060 hombres que se incluyeron en el análisis final, se detectó cáncer de próstata en 803 de 4.368 en el grupo de finasterida (18,4%) y 1.147 de los 4.692 en el grupo de placebo (24,4%), por lo que se deduce una reducción del riesgo relativo de

padecer la patología del 24,8%. El número de casos de cáncer de próstata detectado fue mayor en el grupo placebo que en el grupo de finasterida. <sup>(11)</sup>

El volumen prostático se determinó en el momento de biopsia. El volumen medio entre los hombres en el grupo de finasterida fue de 25,5 cm, en comparación con 33,6 cm entre los hombres en el grupo de placebo (un 24,1% de diferencia relativa).

Sin embargo, se observó que en el 6,4% de los hombres (con 280 tumores graves de 757 tumores) del grupo de expuestos a finasterida, en comparación con el 5,1% del grupo placebo (237 tumores graves de 1.068 tumores), se desarrollaron tumores de grado 7,8,9 y 10 de la escala de Gleason <sup>(12) (13)</sup>. Esta tasa de enfermedad de alto grado fue descubierta durante el primer año de estudio. Una posible explicación de esta diferencia es un sesgo de clasificación histológico causado por la terapia de privación de andrógenos. Para entender el riesgo de enfermedad de alto grado se presentan estos datos de dos maneras:

- La tasa de alto grado de enfermedad entre los hombres en los que el cáncer de próstata fue diagnosticado en una biopsia era 188 de 393 hombres en el grupo de finasterida (47,8%) y 148 de 504 hombres en el grupo placebo (29,4% )
- La tasa entre todos los hombres que se sometieron a una biopsia fue de 188 de 1.639 hombres en el grupo de finasterida (11,5%) y 148 de 1.934 hombres en el grupo placebo (7,7%)

No hubo diferencia significativa en el número de muertes entre los dos grupos: cinco hombres en cada grupo murieron de cáncer de próstata. <sup>(13)</sup>

### **Hirsutismo**

Como ninguno de los estudios revisados contó con más de 10 pacientes, esta revisión no calificará de evidente la aplicación de la finasterida en el tratamiento contra el hirsutismo. <sup>(14) (15) (16)</sup>

## **DISCUSIÓN**

Tras la revisión de las evidencias mediante las cuales se ha aprobado la comercialización de la molécula de finasterida como tratamiento para la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la alopecia androgenética, se comprendió la necesidad de

desarrollar estudios con la suficiente potencia como para poder calificar los resultados de concluyentes.

Así, cuando se valoraron las dos indicaciones no aceptadas por la FDA, se tuvo en cuenta el número de pacientes que había formado parte de los estudios que pretenden demostrar su uso potencial en el tratamiento de otras patologías.

De este modo se descartó la proposición de esta molécula como un tratamiento eficaz contra el hirsutismo, pues los estudios llevados a cabo hasta ahora no parecen ser lo suficientemente potentes como para poder asociar la patología y el principio activo. No obstante, desde esta revisión se cree conveniente plantear la posibilidad de comenzar una línea de investigación encaminada a la demostración de la citada asociación.

Sin embargo, dado el gran número de pacientes incluidos en el estudio de la relación entre el cáncer de próstata y la finasterida y tras los resultados obtenidos, se calculó numéricamente, y de forma complementaria al estudio descrito en la parte superior, la asociación entre ambos eventos. Para ello se hizo uso del parámetro “Rr”, el cociente de la incidencia de los expuestos al fármaco entre los no expuestos:

	Cáncer Prostático	No cáncer prostático	
<b>Expuestos a Finasterida</b>	368	576	944
<b>Grupo Placebo</b>	3652	3820	7472
			8416

$$Rr = \frac{I_{expuestos}}{I_{no\ expuestos}} = \frac{0,389}{0,489} = 0,795 \quad IC_{95\%} = (0,692-0,913)$$

Al ser el valor de  $Rr < 1$  y tampoco alcanzar el extremo superior del intervalo de confianza el valor de la unidad, se puede afirmar que el consumo de finasterida es un factor preventivo para el desarrollo de cáncer de próstata.

Sin embargo, como según otro de los estudios los pacientes que tomaban finasterida como tratamiento preventivo para el cáncer de próstata, en caso de desarrollarlo, lo hacen en estadios muy avanzados, existe una continua confrontación entre los defensores de su comercialización y aquéllos que difieren y opinan que serían precisos más estudios en estas circunstancias para poder valorar su utilización con este fin.

## **CONCLUSIONES**

La principal conclusión obtenida, tras la exhaustiva revisión llevada a cabo sobre la finasterida, se basó en entender la potencial multiefectividad que puede poseer un solo principio activo. Para ejemplificarlo, se pretendió mostrar cada uno de las posibles indicaciones terapéuticas de la finasterida comprobando que lo único que variaba de una a otra era la posología existiendo, incluso, dos fichas técnicas diferentes con sendos estudios para demostrar, de forma diferenciada, cada una de las indicaciones terapéuticas.

Por otra parte, se concluyó que, a pesar de existir estudios que parecen demostrar la eficacia clínica de la molécula como preventiva en patologías como el cáncer prostático o el hirsutismo, la visión de los mismos en busca de los aspectos negativos así como la insuficiente potencia de estos últimos, puede suponer una razón suficiente para la no comercialización de este principio activo con estas indicaciones, necesitándose de esta forma nuevos estudios que, de forma clarividente, vislumbren el potencial real de la molécula.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Proscar®. Ficha técnica. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59830/FT\\_59830.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59830/FT_59830.pdf)
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Propecia®. Ficha técnica. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68168/FT\\_68168.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68168/FT_68168.pdf)
3. **Ohtawa M, Morikawa H, & Shimazaki J.** “Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5alpha-androst-1-ene-17-beta-carboxamide, a new type of specific competitive inhibitor of testosterone 5-alpha reductase, in volunteers.” *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* nº 16 (1991), p.15-21.
4. **Steiner J.** “Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride.” *Clin Pharmacokinet*, nº30 (1996), p. 16-27.
5. **Irwig MS.** “Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects.” *Clin Psychiatry* nº 73, (2012), p. 1220-1223.
6. **Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U.** “The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men.” *Eur J Pharm Sci*; vol 36 nº4-5 (2009) p. 433-443.
7. **Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, et al.** “Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia.” *Urology* nº 61 (2003) p. 791-796.
8. **McConnell J, Bruskewitz R, Walsh P, et al.** “The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia” *N Engl J Med* 1998 nº338 (1998) p. 557-563.
9. **Price VH, Roberts JL, Hordinsky M et al.** “Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia” *J Am Acad Dermatol* nº43 (2000) p. 768-776.

10. **A. García-Sabina et al.** “Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica” *Farm Hosp* n°119 (2011) p. 14
11. **Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al.** “Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial” *N Engl J Med* n°369 (2013) p. 603-610
12. **Thompson IM1, Goodman PJ, Tangen CM et al** “The influence of finasteride on the development of prostate cancer” *N Engl J Med* n°349 (2003) p. 215
13. **Strope SA, Andriole GL**, “Update on chemoprevention for prostate cancer”, *Curr Opin Urol* n°20 (2004) p. 194-197
14. **Ciotta L, Cianci A, Calogero AE, et al:** “Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5-alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism” *Fertil Steril* n°64 (1995) p. 299-306
15. **Bayram F, Muderris I, Güven M, Özçelik B, Kelestimur F**, “Low-dose (2.5 mg/day) finasteride treatment in hirsutism”. *Gynecol Endocrinol* n°5 (2003) p. 419-422.
16. **Lucas KJ**, “Finasteride cream in hirsutism” *Endocr Pract.* n°7 (2001) p. 5-10.